Aus der dermatologischen Klinik der Universität Bern, ehem. Direktor:
Prof. Dr. Naegeli (Arbeit unter der Leitung des Sekundärarztes Dr. H. Kuske)

Die Empfindlichkeit der menschlichen Haut gegenüber Kampfstoffen der Gelbkreuzgruppe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines
Doctor medicinae der Universität Bern

vorgelegt von

WALTER KELLER
von Zürich

1942 · Verlag von S. Karger · Basel

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 5. März 1941.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. *H. Bluntschli.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus Dermatologica Vol. 85, No. 1.

1. Einleitung.

Zum bisherigen Schrifttum über die Wirkungen der Gelbkreuzkampfstoffe ist von dermatologischer Seite nur verhältnismäßig wenig beigetragen worden. Bei der Bearbeitung dieses besondern Gebietes der experimentellen Pathologie standen für den Großteil der Autoren militär-medizinische Gesichtspunkte im Vordergrund. Die eigenartigen hautwirksamen Giftstoffe der sogenannten Gelbkreuzgruppe verdienen jedoch, abgesehen von ihrer praktisch-militärischen Bedeutung, auch aus verschiedenen Gründen unser wissenschaftliches Interesse.

Die Zusammenfassung von *Yperit* (Dichlordiäthylsulfid), *Lewisit* (Gemisch von Chlorvinylarsinen) und einigen praktisch weniger wichtigen Verbindungen zu der Gruppe der Gelbkreuzkampfstoffe entspricht einer militärischen, auf den Weltkrieg 1914—18 zurückgehenden Gepflogenheit.

Bekanntlich würden andere Einteilungen der Kampfstoffe, etwa gestützt auf die chemische Konstitution oder Verwandtschaft, sehr kompliziert ausfallen. Die Gruppierung nach den hauptsächlichsten pathologischen Wirkungen oder den spezifischen Angriffspunkten ist einfacher und entspricht mehr den praktischen Bedürfnissen. In diesem Sinne wird oft von den ätzenden, blasenziehenden oder besser von den hautwirksamen Kampfstoffen gesprochen. Aber auch diese Nomenklatur befriedigt nicht vollständig, weil der gleiche Kampfstoff, je nach den äußeren Bedingungen, neben der Haut auch intensiv, ja möglicherweise ausschließlich, die Atemwege oder die Augen schädigen kann. Er müßte also mit gutem Recht auch unter die Lungen- oder Augengifte eingereiht werden. Die Gruppierung ist deshalb naturgemäß oft eine willkürliche, und verschiedene Vertreter der chemischen Kampfstoffe sind tatsächlich im Laufe der Zeit wiederholt umgeteilt worden. Wir glauben uns deshalb berechtigt, an dem nichts vorwegnehmenden Ausdruck „Gelbkreuzkampfstoffe" festhalten zu dürfen. Er hat sich einerseits unausrottbar eingebürgert und deckt sich anderseits mit dem Begriff der vorwiegend hautwirksamen chemischen Kampfgifte.

Innerhalb der Gruppe der Gelbkreuzkampfstoffe haben wir uns bei den folgenden Untersuchungen zur Hauptsache auf Yperit und Lewisit beschränkt.

Dichlordiäthylsulfid (Yperit, Lost) ist bis heute der Hauptvertreter der Gruppe geblieben, da es am stärksten wirkt und weil seine Brauchbarkeit im Felde bisher von keinem andern Stoff weder erreicht noch überboten wurde.

Lewisit gelangte im Weltkrieg nicht mehr zur Verwendung. Obschon mit Yperit chemisch nicht verwandt, verursacht es auffallend ähnliche Schädigungen. Wegen seines intensiven verräterischen Geruches nach Geranien wird dieser Kampfstoff niemals die militärische Bedeutung des Dichlordiäthylsulfides erreichen können. Auch ist Lewisit wegen seiner leichteren Hydrolysierbarkeit im Gelände weniger seßhaft. Trotzdem muß mit diesem Stoff ernstlich gerechnet werden, denn die Anwesenheit von As im Molekül läßt vermuten, daß es durch Inhalation oder durch perkutane Resorption möglicherweise zu stärkeren allgemeinen Vergiftungserscheinungen (als durch Yperit) kommen könnte.

Dick (Aethyldichlorarsin) wird mit Recht aus verschiedenen Gründen in neuerer Zeit mehr zur Blaukreuzgruppe, d. h. zu den Nasen-Rachen-Reizstoffen gerechnet. Dickversuche wurden nicht in die Arbeit aufgenommen.

Untersuchungen über Substitutionsprodukte des Dichlordiäthylsulfides oder über seit 1918 aufgetauchte und zur Gelbkreuzgruppe zu rechnende chemische Kampfstoffe konnten nicht Gegenstand der Bearbeitung werden, weil sie den vorgesehenen Rahmen dieser Publikation gesprengt hätten.

2. *Problemstellung.*

Die vorliegende Arbeit möchte dazu beitragen, eine für alle Toxicodermien sowie für experimentelle Dermoreaktionen sich stellende Grundfrage zu beantworten. *Wir wollen nämlich die individuelle Empfindlichkeit der menschlichen Haut gegenüber den Giftstoffen der Gelbkreuzgruppe feststellen.* Dabei beschränken wir uns bewußt auf die Ermittlung der primären Empfindlichkeit und schließen die Änderungen dieser Größe, die beispielsweise durch wiederholten Kontakt mit der schädigenden Substanz (als sogenannte allergische Sensibilisierung) in Erscheinung tritt, von unseren Betrachtungen aus.

In einer Serienuntersuchung soll einerseits die unter den gegebenen Versuchsbedingungen geringste noch deutlich wirksame Giftmenge (bzw. Konzentration) bestimmt werden. Diese Reizintensität ist besonders geeignet, uns Anhaltspunkte über die Empfindlichkeit des Einzelindividuums zu liefern. Es handelt sich also um die Feststellung der sogenannten *Dosis reactionis minima,* d. h. derjenigen kleinsten Reizintensität, die

noch einen deutlichen Effekt hervorruft (*v. Groer,* Dermoreaktionen).

Anderseits versuchten wir die Abhängigkeit der Reaktionsstärke von der steigenden Reizintensität festzulegen. Diese Untersuchungen galten also u. a. auch der Ermittlung der Infiltrat-, Blasen- und Nekrosenschwelle.

Neben diesen quantitativen Abhängigkeiten zwischen Reiz- und Reaktionsstärke verfolgten wir in den Untersuchungen auch die *zeitlichen Bedingungen* des *Reaktionsablaufes*. Besonderes Augenmerk wurde der Bestimmung der sogenannten Latenz- oder Inkubationszeit, wieder in Abhängigkeit von der Reizintensität, geschenkt.

Schließlich durfte erwartet werden, daß bei tabellarischer Zusammenstellung der zahlreichen Einzelbeobachtungen interessante Vergleiche zwischen Y und L einerseits, den individuellen Verschiedenheiten der Empfindlichkeit und des Reaktionsablaufes anderseits, sich zeigen würden.

3. Bisherige ähnliche Untersuchungen und im Schrifttum niedergelegte Beobachtungen.

Die der Arbeit zugrunde gelegte Problemstellung ist nicht als originell oder erstmalig anzusehen. Es sind einige Arbeiten veröffentlicht worden, welche ähnliche Ziele verfolgten.

In erster Linie müssen die Versuchsergebnisse der Amerikaner erwähnt werden. Im offiziellen Werk des amerikanischen Armeesanitätsdienstes (The medical Departement of the United States Army in the world war. Vol. XIV, medical aspects of gas warfare) findet sich ein zusammenfassendes Kapitel von *E. K. Marshall* jun., in welchem die Resultate zahlreicher Untersuchungen zur Empfindlichkeitsbestimmung wiedergegeben sind. Auf diese Quelle geht übrigens eine Großzahl der späteren Angaben in der Literatur zurück.

In der Hauptsache wurden von den *Amerikanern* folgende zwei Versuchsanordnungen verwendet:

Eine Testmethode mit bei 20° gesättigtem Yperitdampf und eine Tropfmethode mit 0,01, 0,1 und 1%igen Dichlordiäthylsulfidlösungen in Paraffinöl (letztere für große Serienuntersuchungen angewandt).

Getestet wurde auf der Haut der Vorderarmbeugeseiten, wobei der Größe der Tropfen, hauptsächlich für niedrige Konzentrationen, keine besondere Bedeutung zugemessen wurde. Nach zehn Minuten wurden die Öltröpfchen wahrscheinlich abgewischt. (Jedenfalls muß das wohl angenommen werden, denn Paraffinölverdünnungen ziehen nur sehr schlecht in die Haut ein.) Die Ablesungen erfolgten nach 24 Stunden. Bei bestimmten Fragestellungen wurde nur der positive oder negative Reaktionsausfall, bei andern Versuchen wieder die Stärke der beobachteten Schädigung mit verschiedenen Zeichen notiert. Auf Einzelheiten kann nicht

eingegangen werden, hingegen entnehmen wir der außerordentlich interessanten Arbeit drei Tabellen, welche die Ergebnisse der individuellen Empfindlichkeitsbestimmung zusammenfassen.

Hautschädigung bei lokaler Dichlordiäthylsulfidapplikation. Erste Untersuchungsreihe bei 347 Prüflingen.

Reaktion 0,01 %	0,1 %	1 %	Anzahl der Fälle	Prozent der Gesamtfälle
+	+	+	7	2,0
—	+	+	26	7,5
—	—	+	238	68,6
—	—	—	76	21,9
Total			347	100,0

Zweite Untersuchungsreihe bei 1282 Prüflingen.

Reaktion 0,01 %	1 %		Anzahl der Fälle	Prozent der Gesamtfälle
+	+	Überempfindliche	43	3,3
—	+	Normalempfindliche	709	55,3
—	—	Resistente	530	41,4
Total			1282	100,0

Empfindlichkeit der Neger gegenüber Dichlordiäthylsulfid. 84 Prüflinge.

Reaktion 0,1 %	1 %	Anzahl der Fälle	Prozent der Gesamtfälle
+	+	0	0,0
—	+	13	15,0
—	fraglich	6	7,0
—	—	65	78,0
Total		84	100,0

Das zitierte grundlegende amerikanische Werk enthält außerdem eine Menge von Angaben über die *Bedeutung von Nebenfaktoren,* wie Bedeckung der Haut nach Kampfstoffkontakt, Rolle der Hauttemperatur, der Feuchtigkeit usw. Für unsere Fragestellung sind sie von untergeordnetem Interesse, weil wir bei der Wahl der Versuchstechnik möglichst danach trachteten, solche modifizierenden und störenden Faktoren auszuschalten.

Andreoni (Empfindlichkeit einiger Tiergattungen für Yperit) stellte in Selbstexperimenten mit 0,01, 0,1, 0,25 und 0,5 % Yperitlösungen, als Tropfen auf die Beugeseite des rechten Vorderarmes gebracht, folgende Latenzzeiten fest:

7 Std. bei 0,5 %
9 Std. bei 0,25 % und 0,1 %
Bei 0,01 % keine Reaktionen.

Im Übrigen befaßt sich die Arbeit mit der Empfindlichkeit der Haut verschiedener Tiergattungen, weshalb wir sie nicht weiter berücksichtigen.

Eine wichtige Publikation über das uns hier beschäftigende Spezialgebiet stammt von *Ferri* (Ricerche sulla sensibilità individuale della cute umana. Giorn. di medicina militare sett. 1937). Die Fragestellung stimmt mit der unsrigen weitgehend überein. Die Untersuchungen sind zwar

weniger umfangreich, aber interessant durch das Herbeiziehen von Angehörigen schwarzer Rassen. Der Autor machte seine bemerkenswerten Experimente mit Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel des Yperits. Er verwendete Konzentrationen von 0,05 bis 1 % mittels der Tropfmethode, wobei er für die Mehrzahl der Fälle eine Hautempfindlichkeitsschwelle von 0,1 % fand. Mit 0,5 % als Test der individuellen Empfindlichkeit fand er folgende Verhältnisse:

Leichte Reaktion (lange Latenzzeit, geringes, subjektiv symptomloses Erythem) *in 40 % der Fälle.*

Mittlere Reaktion (starkes Erythem mit Brennen und Spannung) *in 33 % der Fälle.*

Starke Reaktion (Latenz von zwei bis vier Stunden, Erythem und Schwellung, weißer anämischer Rand) *in 27 % der Fälle.*

Bei 1 % reagierten sämtliche Versuchspersonen. Was die Frage der Haarfarbe anbetrifft, erhielt *Ferri* den Eindruck eines leichten Überwiegens der Blonden inbezug auf Empfindlichkeit, indem bei diesen besonders häufig starke Reaktionen auftraten. Die sonnengebräunte Haut erwies sich als weniger empfindlich. Experimente mit Libyern, Erythräern und Sudanesen ergaben klar eine *Unterempfindlichkeit der schwarzen Rassen.* Die Resistenz kann bis fünfmal stärker sein als die der weißen Rasse. Eine deutliche und konstante Beziehung zwischen somatischer Konstitution und der individuellen Hautempfindlichkeit gegenüber Yperit konnte nicht festgestellt werden. Hingegen erwiesen sich äußere Faktoren als bedeutungsvoll: Kälte verlängert die Latenzzeit, und der Prozentsatz der starken Reaktionen wird geringer. Die Reaktionen an der zum Schwitzen gebrachten Haut fielen ausnahmslos stärker aus, und die Latenzzeit erwies sich als abgekürzt.

Untersuchungen mit der sogenannten statischen Dampfmethode, wobei Yperit in verdunsteter Form auf die Haut gebracht wurde, ergaben individuelle Variationen des c. t.-Wertes von 500 bis 1000.

(c. t. = W [*Haber*'sche Formel].)
c = Konzentration
t = Einwirkungszeit
W = Wirkungskoeffizient.

(Aus *Flury, F.:* Über Kampfgasvergiftungen. Zschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. XIII, S. 9, 1921.)

Als mittlere Empfindlichkeit wurde ein c. t.-Wert von 900 festgestellt. Durch Schwitzen konnte die Erythemschwelle mühelos auf 250 herabgedrückt werden. *Ferri* stellte somit fest, daß durch das Schwitzen die Empfindlichkeit für Yperiteinwirkung um das drei- bis fünffache ansteigt. Diese Feststellung gilt auch für die dunkelpigmentierte Haut der Afrikaner. Beim Zustandekommen des Phänomens scheinen verschiedene Faktoren mitzuwirken, nämlich Lipoidgehalt des Schweißes, Temperaturerhöhung und Vasodilatation.

Der schwedische Autor *Barre* (Tidskrift i militär Hälsovärd, 61, 1936) berichtet über Empfindlichkeitsuntersuchungen in der schwedischen Armee, die nach amerikanischem Vorbild angestellt wurden. Es gelangte Dichlordiäthylsulfid als Paraffinöllösung von 0,01, 0,1 und 1 % mittels der Tropfmethode zur Anwendung. Die Ablesung erfolgte nach 24 Stun-

den. Man kann die Resultate in Anlehnung an die tabellarische Darstellung von *Marshall* wie folgt zusammenfassen:

Gruppe	Konzentration 0,01 %	0,1 %	1,0 %	Prozent
Überempfindliche	+	+	+	4,9
Normalempfindliche	—	+	+	47
Widerstandsfähige	—	—	+	41,9
Sehr Widerstandsfähige	—	—	—	6,2

Zwischen blonden und dunkel pigmentierten Individuen konnte kaum ein Unterschied festgestellt werden. Der Verfasser weist auf die Fehlerquellen der Methode hin, welche sich durch die Schwierigkeit der einheitlichen Ausführung und durch Verschiedenheit der subjektiven Beurteilung ergeben. Als praktische Auswirkung dieser Versuche verlangt er die Befreiung Überempfindlicher vom Frontdienst und die Auswahl Widerstandsfähiger zum Sanitäts- und Entgiftungsdienst.

Aus den hier kurz erwähnten wichtigsten Literaturangaben geht übereinstimmend hervor, daß die Empfindlichkeit der menschlichen Haut gegenüber den Gelbkreuzkampfstoffen bei verschiedenen Rassen eine unterschiedliche sein muß. Sowohl bei amerikanischen Negern als auch bei Afrikanern wurde eine größere Resistenz gegenüber den hautwirksamen Kampfgiften festgestellt. Wir waren nicht in der Lage, diese Befunde nachzuprüfen, sondern mußten unsere Untersuchungen auf die einheimische Bevölkerung beschränken.

Wahrscheinlich ist die größere Widerstandskraft der Negerrassen gegen Yperit nicht in Zusammenhang mit dem Pigmentgehalt der Haut zu bringen, sondern sie ist abhängig von der Dicke der Epidermis. Die Hornschicht bietet einen relativen Schutz gegen die Einwirkung des Kampfstoffes. Bekanntlich sind Handteller und Fußsohlen verhältnismäßig weniger gefährdet. Auch sonst wurden recht große *Unterschiede in der Empfindlichkeit verschiedener Körperregionen* festgestellt. Darauf soll hier nicht näher eingegangen werden. Wichtig ist die Tatsache jedoch besonders dann, wenn die Ergebnisse verschiedener Untersucher verglichen werden sollen. Es ist nicht gleichgültig, ob an den Streck- oder Beugeseiten der Extremitäten, am Vorder- oder Oberarm getestet wird. Wir wählten gerade aus diesem Grunde für unsere Untersuchungen die Rückenhaut als Testobjekt.

Für den Grad der Gelbkreuzschädigung sind schließlich eine Reihe weiterer Nebenumstände nicht unwesentlich, so die Temperatur, die Feuchtigkeit und ganz besonders die Bedeckung der Haut. Diese Faktoren wurden bei der Wahl der Versuchstechnik möglichst ausgeschaltet.

Schließlich fällt noch auf, daß ganz verschiedene Methoden zur Prüfung herangezogen wurden. Besonders die Wahl des Vehikels zur Kampfstoffverdünnung ist von Bedeutung. Auch beeinflussen die Art und Weise sowie die Dauer der Applikation auf die Haut die Resultate entscheidend.

Aus den angeführten Gründen müssen wir unsere *Versuchstechnik* genau angeben. Sie ist das Ergebnis zahlreicher Voruntersuchungen mit verschiedenen Methoden (Tropfmethode mit Lösungen in Paraffin- oder Olivenöl, sowie in Fettlösungsmitteln, Läppchenproben, Knopfmethode mit unverdünnten Kampfstoffen und statische Gasmethode mit Röhrchen, die gesättigte Kampfstoffdämpfe enthielten). Für unsere Fragestellung und für größere Serienuntersuchungen erwies sich die *Tropfmethode mit Kampfgiftverdünnungen* in Fettlösungsmitteln als sehr geeignet.

4. Versuchstechnik.

Dem Prüfling, der sich in Bauchlage befand, wurden 0,1 ccm-Pipetten in der Höhe der Brustwirbel auf die Rückenhaut aufgesetzt, und man ließ langsam je 0,01 ccm der Verdünnung ausfließen. Auf die linke Rückenhälfte tropften wir die Lewisit-, auf die rechte die Yperitverdünnungen auf. In steigender Reihenfolge kamen je drei verschiedene Konzentrationen untereinander zu liegen, wobei in der Regel ein Abstand von 5 cm von Reaktion zu Reaktion eingehalten wurde. Die etwa 8 cm breite Zone der Schweißrinne wurde vermieden, um eine Beeinflußung durch die stärkere Feuchtigkeit dieser Region zu verhindern. Außerdem ist von den biologischen Hautfunktionsproben zur Genüge bekannt, daß diese Rückenpartie unregelmäßige Reaktionsausfälle liefern kann.

In einigen Sekunden war das Lösungsmittel Benzol weitgehend verdunstet. Alkohol verdunstet etwas weniger rasch. Der Prüfling mußte noch ca. 5 Minuten mit unbedecktem Rücken liegen bleiben, um eine vollständige Verdunstung des Vehikels zu erreichen. Dann kleidete er sich an, ohne daß die Stellen besonders geschützt wurden. An den zwei folgenden Tagen durfte nicht gebadet werden. Im Übrigen wurden keine besonderen Maßnahmen getroffen.

Ablesungen.

Wie bei anderen entzündlichen Dermoreaktionen beobachtet man auch für die Kampfstoffschädigung charakteristische Latenzzeiten. Die Dauer wird in der Literatur sehr verschieden angegeben. Sie wechselt in Abhängigkeit von der Konzentration bzw. der Menge des zur Einwirkung gelangenden Kampfgiftes. Daneben beobachtet man lange Latenzzeiten als Ausdruck einer besonderen individuellen Reaktionsweise. Es darf uns darum nicht verwundern, wenn die für die Latenzzeit der Yperit-Schädigungen angegebenen Werte zwischen 30 Minuten und mehreren Tagen schwanken. Kurze Latenzzeiten (½ bis 4 Stunden) sieht man nur nach Einwirkung hoher Konzentrationen. Aus diesem Grunde wurden die

Reaktionen in der Versuchsserie zum erstenmal nach 6 Stunden abgelesen. Dann wurde nach 24 und 30 Stunden kontrolliert. Auch am dritten und vierten Tag nach dem Versuch wurden die Reizstellen nochmals untersucht, um sehr spät auftretende Reaktionen nicht zu übersehen.

Bei der Ablesung wurde in erster Linie darauf geachtet, ob eine Hautveränderung festzustellen sei oder nicht. Auch geringste, eben sichtbare Spuren wurden vermerkt.

Mit einigen Stichworten beschrieben wir Form der Entzündung, Beschaffenheit der Oberfläche und den durch Palpation festgestellten Zustand der tieferen Hautschichten (Infiltration). Auf genauere Methoden wie Messung von Ausdehnung oder Stärke der Rötung wurde verzichtet, weil sie die Ablesung stark kompliziert hätten, indem Erythemmeßinstrumente nötig gewesen wären. Außerdem ist ja die Genauigkeit solcher instrumenteller Ablesungen oft nur eine scheinbare. Für unsere Untersuchungen kamen sie auch deshalb nicht in Betracht, weil außer verschiedenen Rötegraden auch noch *qualitative* Unterschiede zu bewerten waren.

Zur Protokollierung der Reaktionsstärken wurden Zeichen verwendet. Es bedeuten:

— keine Reaktion
± Spur Rötung
(+) schwache Rötung
\+ starke Rötung
\+ Rötung und Schwellung
\+ Rötung, Schwellung, Bläschen-, Blasen- oder Pustelbildung.

(Bei den in den Tabellen mit * bezeichneten Fällen trat eine Reaktion erst nach einer Latenzzeit von mehr als 30 Stunden auf.)

Probanden:

Als Versuchspersonen standen diejenigen Patienten der Dermatologischen Klinik des Inselspitals zur Verfügung, deren Rückenhaut frei von Hautkrankheiten war und die auch sonst nicht aus Gründen der Therapie oder des Allgemeinzustandes ausgeschlossen wurden. Die venerischen Patienten waren gegenüber den Hautkranken in der Überzahl. Es wurden Prüflinge im Alter von 9 bis 82 Jahren herangezogen. Mit der Tropfmethode war es möglich, in relativ kurzer Zeit an über 100 Patienten die Versuche auszuführen.

5. *Allgemeines über Morphologie und Verlauf.*

Bei unseren Untersuchungen mit relativ geringen Kampfstoffkonzentrationen beobachteten wir zwischen Yperit- und Lewisitläsionen in bezug auf Morphologie und Verlauf zum Teil beachtliche Unterschiede.

In erster Linie fällt auf, daß mit der geschilderten Versuchsanordnung im Bereich der Schwellenkonzentration bei Dichlordiäthylsulfid meist eine ziemlich gleichmäßige, flächige, längsovale Reaktion auftritt.

Bei den schwachen Lewisitkonzentrationen sieht man hingegen sehr oft *ringförmige Erytheme*. Es scheint beim Abdunsten des Vehikels besonders für Lewisit zu Konzentrationserhöhung in der Peripherie zu kommen, was diesen Reaktionstypus in Form eines Atolls erklären dürfte. Auch stärkere Lewisitreaktionen mit Vesikel- und Pustelbildung zeigen noch oft diese Ringform, sowie auch die im Abheilungsstadium auftretende Pigmentvermehrung. Außerdem sehen wir beim Lewisit häufiger als beim Yperit lediglich aus kleinfleckigen, perifollikulären Erythemen zusammengesetzte Reaktionen.

Ein wichtiger Unterschied zwischen Yperit- und Lewisitschäden, der sich ebenfalls schon bei den mittleren Konzentrationen geltend macht, ist die Tendenz zu Pustelbildung beim Lewisit. Der Bläschen- und Blaseninhalt wird in kurzer Zeit trüb und eitrig. Es handelt sich dabei nicht um eine Sekundärinfektion, sondern um eine wohl *spezifische, leukotaktische Eigenschaft* des Lewisits, wie sie auch von andern Hautgiften bekannt ist.

Dichlordiäthylsulfidschäden höherer Grade (Reaktionen mit Schwellung, Bläschen- oder Blasenbildung, anämisierendem Infiltrat oder gar oberflächlicher Nekrose) heilen langsamer als die Lewisitschäden.

Bei schwächsten Konzentrationen von Lewisit können die Reaktionen besonders flüchtig sein. Die Rötungen verschwinden oft schon nach 24 Stunden ohne Pigment zu hinterlassen. Die Pigmentanhäufung ist bekanntlich sowohl für das Abheilungsstadium der Yperit- als der Lewisit-Reaktionen charakteristisch. Im Bereich der Läsionen wird zwischen dem dritten bis sechsten Tag dunkelbraunes Pigment sichtbar. Die Hyperpigmentierung kann unter Umständen monatelang bestehen bleiben und wirkt bei heller Haut kosmetisch störend.

6. Ergebnisse.

Die Resultate der Untersuchungen werden vorerst in *Tabellenform* wiedergegeben. Dann ist eine Besprechung wesentlicher Punkte anhand von *Einzelbeobachtungen* eingefügt. Es folgen *graphische Darstellungen* über Stärke und prozentuale Häufigkeit der beobachteten Schädigungen, sowie über Beziehungen von Latenzzeit und Reizintensität.

Schließlich wird die Dokumentation noch durch einige Photographien vervollständigt.

a) Protokolle in Tabellenform.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Lewisit Konzentration 0,1 % Ablesung nach Stunden 6	24	30	0,5 % 6	24	30	1,0 % 6	24	30	Yperit Konzentration 0,1 ‰ Ablesung nach Stunden 6	24	30	0,5 ‰ 6	24	30	1,0 ‰ 6	24	30
1.	L. Marie	68	Lupus vulg.	—	—	—	±	—	±	±	+	+	—	±	±	—	±	±	+	+	+
2.	F. Cécile	18	Lues latens	—	±	±	+	+	+	+	+	+	—	—	—*	±	±	±*	+	+	+
3.	B. Hanna	22	Lues II, Go.	—	—		±	±	±*	±	±	±*	—	—	—	+	±	±	+	+	+
4.	P. Luise	39	Tabes dors.	—	—	—	±	—	—	±	—	—	—	±	—	—	+	±	±	+	±
5.	St. Frieda	41	Lues lat. Go.	—	—	—	±	+	+	±	+	+	—	±	±	±	+	+	+	+	+
6.	M. Henri	47	Lues latens	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	±	+	+	+	+	+	+
7.	G. Gottfr.	39	Ca	—	—	—	(+)	+	+	+	+	+	—	—	—	±	±	(+)	(+)	(+)	+
8.	U. Rosa	29	Gonorrhoe	—	+	+	(+)	+	+	(+)	+	+	—	±	±	±	(+)	+	(+)	(+)	+
9.	N. Anna	43	Lues latens	—	—	—	—	±	±	±	±	±	—	±	±	±	+	+	(+)	+	+
10.	A. Ernst	46	P. Paralyse	—	—	—	—	—	±	+	(+)	(+)	—	—	—	—	+	+	(+)	+	+
11.	K. Friedr.	53	Lues III	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	±	±	—	+	+	±	+	+
12.	Sch. Anna	21	Go. Grav. M. 3	—	—	—	±	±	±	—	±	+	—	—	—	±	±	+	—	—	+
13.	H. Germaine	28	Lues latens	—	—	—	—	±	—	—	±	—	—	—	—	—	—	±	±	+	+
14.	S. Rosina	57	Bowen dis.	±	—	—	—	±	±	—	±	±	—	—	—	±	(+)	(+)	—	(+)	+
15.	U. Helene	54	Lues III	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	±	—	—	+	+	(+)	+	+
16.	M. Heinr.	20	Gonorrhoe	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	±	±	±	(+)	+	+
17.	G. Léon	38	Ekzem	—	—	—	±	±	±	+	+	+	—	—	—	+	+	+	(+)	+	+
18.	F. Gerald	41	Ulc. crur.	-	—	—	|	|	·	·|	|	·|	—	—	—	±	±	±	±	+	+
19.	H. Marie	26	Lues latens	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	±	±	(+)	+	+	+	+
20.	B. Elisabeth	64	Lupus vulg.	—	—	—	±	—	—	(+)	±	±	—	—	±	—	±	(+)	(+)	+	+
21.	K. Marie	17	Go. Scabies	—	—	—	±	+	+	+	+	+	—	—	—	±	±	±	(+)	(+)	(+)
22.	B. Lydia	21	Lues II	±	—	—	+	±	±	+	+	+	—	—	—	±	±	±	+	+	-
23.	H. Frieda	35	Vask. Lues, Vitiligo	—	—	±	+	+	+	+	+	+	±	±	±	(+)	+	+	+	+	+
24.	R. Jean	27	Gonorrhoe	—	—	—	±	+	+	+	+	+	—	—	—	—	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
25.	B. Joseph	46	Vask. Lues	—	—	—	+	+	—	+	+	—	—	—	—	±	+	+	(+)	+	+

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Lewisit Konzentration 0,1 % Ablesung nach Stunden 6	24	30	Lewisit Konzentration 0,5 % Ablesung nach Stunden 6	24	30	Lewisit Konzentration 1,0 % Ablesung nach Stunden 6	24	30	Yperit Konzentration 0,1 ‰ Ablesung nach Stunden 6	24	30	Yperit Konzentration 0,5 ‰ Ablesung nach Stunden 6	24	30	Yperit Konzentration 1,0 ‰ Ablesung nach Stunden 6	24	30
26.	L. Charles	22	Gonorrhoe	—	—	—	±	±	±	±	±	(+)	—	—	—	(+)	+	+	+	+	+
27.	K. Hans	21	Gonorrhoe	—	—	—	±	±	—	±	±	—	—	—	—	(+)	(+)	(+)	+	+	(+)
28.	R. Berta	28	Lues II	+	±	±	+	++	++	++	++	++	—	—	±	(+)	(+)	(+)	+	+	++
29.	H. Marie	20	Lues I, P. A.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	—	±	±
30.	R. Marlise	26	Lues I, Go.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	(+)	(+)	±	(+)	(+)
31.	R. Friedr.	47	Lues, Ul. crur.	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	±	(+)	(+)	(+)*	+	+	+
32.	S. Karl	58	Apoplexie	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±*
33.	W. Helene	21	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	(+)	(+)	+	(+)	(+)	+
34.	B. Jean	51	Gastritis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	(+)	(+)	±	(+)	(+)
35.	R. Paul	35	Ulc. ventriculi	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	—	±	±	—	+	+
36.	S. Charles	21	Lues I, P. A.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	—	(+)	(+)*	—	+	+
37.	P. Juliette	28	Intertrigo	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	—	±	±*	—	±	±*
38.	W. Marie	58	Chron. Ekzem	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	—	—	—*	—	±	±
39.	P. Mathilde	49	Pit. rubr. pil.	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	±	(+)	(+)*	±	(+)	(+)*
40.	M. Ulrich	52	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	—	±	±*	—	(+)	+
41.	G. Gottlieb	26	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	+	—	±	±
42.	G. Ludwig	54	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	—	(+)	+	—	+	+
43.	F. Adolf	15	Lues cong.	+	—	—	+	±	—	+	±	—	—	±	±	±	+	+	(+)	+	+
44.	F. Irma	14	Fußmykose	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	±	±	(+)	+	±	(+)	+
45.	A. Marie	28	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	±	(+)	(+)	(+)	+
46.	Sch. Margrit	36	L. lat. Go Grav.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	—	(+)	+	±	(+)	+
47.	J. Luise	14	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	±	±	±	(+)	+	+	(+)	+	+
48.	R. Rita	10	Gonorrhoe	—	±	—	—	—	—	±	±	—	—	±	—	—	±	±	+	+	±
49.	St. Arthur	13	Lues cong.	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	(+)	+	+	+	+	+
50.	S. Fritz	28	Lues I, P. A.	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	±	±	±	+	+	(+)	+	+

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Lewisit Konzentration 0,1 % Ablesung nach Stunden 6	24	30	0,5 % 6	24	30	1,0 % 6	24	30	Yperit Konzentration 0,1 ‰ Ablesung nach Stunden 6	24	30	0,5 ‰ 6	24	30	1,0 ‰ 6	24	30
51.	B. Emma	57	Ulc. crur.	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	(+)	(+)	—	(+)	(+)
52.	G. Marie	15	z. Untersuchung	—	—	—	—	—	—	±	—	—	(+)	(+)	±	+	+	+	+	+	+
53.	M. Marie	38	Lues lat.	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	+	+	+	+	+	+
54.	S. Nelly	30	seb. Ekzem	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	—	—	±*	—	±	+
55.	J. Anna	25	Pit. amyant.	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	—	—	—*	—	—	±
56.	B. Rosa	40	Tabes dors.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	—	±	±
57.	Sch. Hans	19	Lues I, P. A.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	±	(+)	+	(+)	(+)	+
58.	L. Fritz	19	Lues I, P. A.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	+
59.	E. Hilda	18	Lues II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	(+)	+	—	+	+
60.	F. Margrit	18	Lues II	—	—	—	—	—	—	—	(+)	(+)	—	—	—	—	±	(+)	—	(+)	(+)*
61.	G. Jakob	54	Pyodermien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	(+)	(+)	+	+	+
62.	W. Elise	62	Raynaud	—	—	—	—	—	—	±	±	±	—	—	—	(+)	+	+	+	+	+
63.	L. Annelise	81	Altersversorgung	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	(+)	(+)	—	(+)	(+)	(+)	+	+
64.	M. Luise	51	Hysterie	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	(+)	+	+
65.	W. Marie	48	Tbc-Fistel	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	±	(+)	+	(+)	(+)	—
66.	St. Elisab.	82	Pyodermien	—	—	—	—	—	—	—	±	+	—	—	—	—	(+)	(+)	—	(+)	+
67.	B. Richard	74	Ca	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	±	±	—	(+)	(+)	±	+	+
68.	W. Hans	28	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	±	+	±	—	—	±	±	(+)	+	±	(+)	±
69.	J. Eduard	9	Gesichtsekzem	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	±	(+)	±	(+)	(+)
70.	W. Cécile	16	Gonorrhoe	+	+	±	+	+	(+)	+	+	+	—	—	—	—	(+)	(+)	±	(+)	(+)
71.	L. Martha	27	Ulcu. tropic. ?	—	—	—	—	—	—	±	±	±	—	—	±	—	(+)	(+)	±	(+)	(+)
72.	S. Johann	59	Analekzem	—	—	—	—	(+)	(+)	+	+	+	—	—	—	—	—	—*	±	±	±
73.	W. Emil	32	Gener. Ekzem	—	—	—	±	+	+	+	+	+	—	—	±	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+
74.	G. Fritz	17	Zehenekzem	—	±	±	+	+	+	+	+	+	—	—	±	—	±	±	—	(+)	(+)
75.	R. Fritz	26	Gonorrhoe		—	—	—	—	—	—	±	(+)	—	—	—*	—	—	—*	±	(+)	(+)

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Lewisit Konzentration 0,1 % Ablesung nach Stunden 6	24	30	Lewisit Konzentration 0,5 % Ablesung nach Stunden 6	24	30	Lewisit Konzentration 1,0 % Ablesung nach Stunden 6	24	30	Yperit Konzentration 0,1 ‰ Ablesung nach Stunden 6	24	30	Yperit Konzentration 0,5 ‰ Ablesung nach Stunden 6	24	30	Yperit Konzentration 1,0 ‰ Ablesung nach Stunden 6	24	30
76.	K. Alfred	21	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	±	+	+	+	—	—	—*	—	—	(+)	±	±	(+)
77.	F. Alfred	20	Gonorrhoe	+	±	±	+	++	++	+	++	++	—	—	—*	—	—	±*	—	—	±*
78	J. Ernst	30	Lues I/II	—		—	—	—	—	+	±	±	—	—	±	—	—	±*	—	±	±*
79.	K. Fritz	22	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	—	-	—	—	—	-	±	±	±*	±	±	±*
80.	B. Ulrich	24	Lues I, P. A.	—	—	—	—	—	—	(+)	±	±	—	—	—	±	±	±	±	±	(+)
81.	H. Olga	20	Gonorrhoe	-	—	—	—	±	±	+	+	+	—	±	±	—	(+)	(+)	—	(+)	(+)
82.	L. Emma	18	Gonorrhoe	—	—	—	-	—	-	+	+	+	—	—	—*	—	±	±	±	+	+
83.	L. Werner	26	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	±	(+)	(+)	—	—	—	—	±	—	—	(+)	(+)
84.	Ae. Marta	21	Lues II	—	±	±	—	+	±	+	++	++	—	—	—	—	—	±	—	±	±
85.	B. Berta	61	Neurolues	+	±	—	++	++	++	++	++	++	—	±	±	—	±	(+)	—	(+)	+
86.	Sch. Lina	61	Gonorrhoe	+	(+)	(+)	+	+	+	+	++	++	—	—	—*	—	—	—*	±	(+)	(+)*
87.	K. Ernst	28	Salv.-Exanth.	++	+	+	++	++	++	++	++	++	—	—	—	—	—	—	++	++	++
88.	Sch. Hans	17	Lues I, P. A.	-	—	-	—	—	—	+	+	+	—	—	±	—	—	±	±	(+)	(+)
89.	Sch. Arnold	69	Ulc. crur.	—	—	—	-	—	—	—	±	+	—	—	—*	—	(+)	(+)	—	(+)	+*
90.	W. Alfred	40	Ekz. Hände	—	—	—	—	±	±	±	+	++	—	—	—*	±	(+)	+	+	+	+
91.	B. Emile	36	Ulc. crur.	—	—	—	—	±	—	++	++	++	—	—	±	±	(+)	±	(+)	++	++
92.	G. Alfred	42	Furunculosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	—	—	—*	—	—	—*
93.	Sch. Frieda	26	Gonorrhoe	—	—	—	—	—	—	—	(+)	(+)	—	±	±	—	±	±*	—	±	±*
94.	B. Leni	20	Lues II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	±	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+*
95.	E. Angèle	22	Chron. Urtic.	—	—	—	+	++	++	—	++	++	—	±	±	—	±	±*	±	(+)	(+)
96.	G. Jules	24	Gonorrhoe	—	—	—	±	-	-	-	±	++	—	—	—	±	±	±	±	±	(+)
97.	Sch. Madel.	19	Gonorrhoe	—	—	—	±	±	±	+	++	++	—	±	±	±	(+)	(+)	±	+	-
98.	L. Heinrich	58	Tabes	—	—	—	—	—	±	+	+	+	—	—	—	±	±	±	±	±	(+)
99.	Sch. Otto	26	Lues I/II	—	—	—	±	±	±	±	++	+	—	—	—	±	(+)	(+)	±	(+)	(+)
100.	K. Christian	30	Gonorrhoe	—	—	—	+	±	±	+	+	++	±	—	±	(+)	(+)	(+)	+	+	±

b) Besprechung von Einzelfällen.

Nr. 20: B., Elisabeth, 64 J.

	Lewisit									Yperit								
Konz.	0,1 %			0,5 %			1,0 %			0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Std.	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Abl.	—	—	—	±	—	—	(+)	±	±	—	—	±	—	±	(+)	(+)	+	+

Das Beispiel zeigt eine regelmäßige, mittelstarke Reaktionsweise, wie sie die Mehrzahl der 100 Fälle mit nur kleinen Abweichungen aufweist. Lewisit setzt erst bei 0,5 % eine minimale Reaktion, die schon innerhalb der ersten sechs Stunden auftritt, nach einem Tag wieder verschwunden ist. Bei der Konzentration 1,0 % ist nach sechs Stunden ein schwaches, aber deutliches Erythem vorhanden, das jedoch auf die Follikel beschränkt bleibt, so daß ein kleinfleckiges Aussehen zustandekommt. (Solche follikuläre Reaktionen sind, wie schon erwähnt, bei Lewisit in diesen Versuchen oft zu finden, während das Erythem bei Yperit fast immer gleichmäßig flächenhaft auftritt.) Das Lewisit-Erythem bei 1 % blaßt nach 24 Stunden schon wieder zu einer gerade noch wahrnehmbaren Spur ab und macht nach drei Tagen einer ebenfalls auf die Umgebung der Follikel beschränkt bleibenden Pigmentierung Platz. Beim Yperit sehen wir bei 0,1 ‰ die Schwellenkonzentration. Allerdings erst nach 30 Stunden tritt eine Spur Rötung auf, die bald wieder verschwindet. Bei 0,5 ‰ wird das Erythem etwas stärker und die Latenzzeit sinkt auf eine Dauer zwischen 6 und 24 Stunden ab. Bei 1,0 ‰ erscheint schon innerhalb von sechs Stunden ein schwaches Erythem, das sich im Laufe von 24 Stunden bis zum Höhepunkt verstärkt. Die Entzündung bleibt eine Zeit lang bestehen, um allmählich abzuklingen.

Dieser erste charakteristische Fall zeigt uns folgendes:

1. Lewisit wirkt trotz höherer Konzentration schwächer als Yperit.

2. Die Latenzzeit ist bei Lewisit eher kürzer als bei Yperit.

3. Mit der Zunahme der Konzentration nimmt die Latenzzeit ab.

4. Je schwächer die Reaktion, um so flüchtiger ist sie.

Verschiedenheiten in der individuellen Empfindlichkeit.

Folgende zwei Fälle zeigen die Schwierigkeit der Definition „überempfindlich“:

Nr. 63: L., Anneliese, 81 J.

	Lewisit									Yperit								
Konz	0,1 %			0,5 %			1,0 %			0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Std.	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Abl.	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	(+)	(+)	—	(+)	(+)	(+)	+	+

Nr. 2: P., Cécile, 18 J.

—	±	±	+	+	+	+	+	+	—	—	—*	±	±	±*	+	+	+
												± n. 2 Tg.		+ n. 2 Tg.			

Nr. 63 zeigt bei Yperit 0,1 ‰ nach 24 Stunden schon ein deutliches Erythem, so daß nach der amerikanischen Auffassung *(Marshall* jun.) diese Patientin als überempfindlich betrachtet werden müßte, während Nr. 2 als normal empfindlich gelten würde, indem bei 0,1 ‰ erst nach zwei Tagen eine kaum sichtbare Spur Rötung auftritt, bei 0,5 ‰ aber schon innerhalb sechs Stunden, die sich nach zwei Tagen sogar zu einem starken Erythem verstärkt. Betrachtet man die Konzentration 1 ‰, erkennt man, daß bei der „Überempfindlichen" die Reaktion nicht über ein starkes Erythem hinausgeht, während die „Normalempfindliche" sogar Blasen bildet.

Berücksichtigen wir das Gesamtbild, müssen wir sagen, daß die eine Patientin mittelstark, die andere Patientin kräftig reagiert, ja man muß eigentlich von Überempfindlichkeit sprechen, indem sonst nur noch bei einem einzigen Fall (Nr. 87) Blasen auftraten. Die Punkte 1—4 des ersten Falles gelten auch hier wieder.

Fall von Überempfindlichkeit.

Nr. 10: A., Ernst, 46 J.

	Lewisit									Yperit								
Konz.	0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰			0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Std.	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Abl.	—	—	—	—	—	±	+	(+)	(+)	—	—	—	—	+	+	(+)	+	+

Obschon hier bei 0,1 ‰ Yperit keine Reaktion auftritt, möchte ich diesen Fall doch als überempfindlich bezeichnen, indem bei 0,5 und 1,0 ‰ nach 24 Stunden ein kräftiges Erythem mit Infiltration vorhanden ist, was sonst in keinem Fall vorkommt. Es ist überhaupt charakteristisch, daß Fälle, bei denen man geneigt wäre, infolge früher deutlicher Reaktionen bei niedriger Konzentration eine Überempfindlichkeit anzunehmen, bei größeren Konzentrationen gar nicht entsprechend kräftig reagieren. Als Beispiel:

Nr. 52: G., Marie, 15 J.

	Lewisit									Yperit								
Konz.	0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰			0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Std.	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Abl.	—	—	—	—	—	—	±	—	—	(+)	(+)	±	+	+	+	+	+	+

Nr. 94: B., Lena, 20 J.

—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	±	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+ *

* nach 3 Tg.

Mit andern Worten: im Einzelfall können recht erhebliche Unterschiede in bezug auf die sogenannte *Gradation der Reaktionen* beobachtet werden.

Dagegen weisen manche, die bei 1,0 ‰ Yperit das Stadium der Infiltration zeigen, bei den geringern Konzentrationen nur schwache Reaktionen auf.

Nr. 91: B., Emil, 36 J.

	Lewisit									Yperit								
Konz.	0,1 %			0,5 %			1,0 %			0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Std.	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Abl.	—	—	—	—	+	—	++	++	++	—	—	±	±	(+)	±	(+)	++	++

In dieser Hinsicht stimmt hier das Lewisit mit dem Yperit überein, nur ist seine Intensität bei der starken Konzentration größer, indem sich kranzförmig angeordnete Pusteln bilden. In den vorangehenden Fällen finden sich bei Lewisit nur schwache bis gar keine Reaktionen. Daraus geht hervor, daß die individuelle Empfindlichkeit gegenüber Lewisit stark variiert und die Reaktionsweise derjenigen des Yperit beim selben Individuum nicht parallel zu gehen braucht.

Fall von scheinbarer Yperitfestigkeit.

Nr. 77: F., Alfred, 20 J.

	Lewisit									Yperit								
Konz.	0,1 %			0,5 %			1,0 %			0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Std.	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Abl.	+	±	±	+	++	++	+	++	++	—	—	—*	—	—	±*	—	—	±*
										± n. 3 Tg.			(+) n. 3 Tg.			(+) n. 3 Tg.		

Dieser Fall müßte nach amerikanischer Auffassung als yperitfest angesehen werden, da nach 24 Stunden bei keiner Konzentration eine Reaktion auftritt. Wartet man aber ab, so stellt sich eine solche nach 30 Stunden bis drei Tagen an allen Reizstellen ein, wenn auch von nur geringer Intensität. Das Merkwürdige ist, daß Lewisit dagegen starke und frühzeitige Reaktionen setzt, was wir auch bei den vorigen Fällen festgestellt haben.

Flüchtigkeit der Lewisitreaktionen.

Nr. 43: F., Adolf, 15 J.

	Lewisit									Yperit								
Konz.	0,1 %			0,5 %			1,0 %			0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Std.	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Abl.	+	—	—	+	±	—	+	±	—	—	±	±	±	+	+	(+)	+	+

Der Fall ist gekennzeichnet durch frühzeitige, deutliche aber flüchtige Erytheme bei Lewisit, mäßige, keine starken Unterschiede aufweisende Reaktionen bei Yperit.

Giftfestigkeit gegenüber beiden Kampfstoffen.

Nr. 92: G., Alfred, 42 J.

	Lewisit									Yperit								
Konz.	0,1 %			0,5 %			1,0 %			0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Std.	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Abl.	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	—	—	—	—	—	—*	—	—	— *
							± n. 2 Tg.						± n. 2 Tg.			± n. 2 Tg.		

Hier ist die Widerstandsfähigkeit gegenüber beiden Kampfgiften ausgesprochen, indem nur bei den stärkeren Konzentrationen und erst nach zwei Tagen eine Spur Rötung auftritt. Der Ausdruck „Giftfestigkeit" ist selbstverständlich irreführend, da er nur für die hohen Verdünnungen Geltung hat. Gerade im angeführten Fall 92 sind später mehr praktisch orientierte Versuche mit nur teilweise entgifteten Erdproben angestellt worden, die zu drittgradigen Schädigungen geführt haben.

Zur Frage, ob Unterschiede zwischen *jungen und alten Individuen* bestehen, seien die vier folgenden Fälle angeführt:

Nr. 47: J., Luise, 14 J.

	Lewisit									Yperit								
Konz.	0,1 %			0,5 %			1,0 %			0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Std.	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Abl.	—	—	—	—	—	—	—	—	—*	±	±	±	(+)	+	+	(+)	+	

Nr. 67: B., Richard, 74 J.

Abl.	—	—	—	—	—	—		—	—*	—	±	±	—	(+)	(+)	±	+	

Nr. 48: A., Rita, 10 J.

Abl.	—	±	—	—	—	—	±	±	—	—	±	—	—	±	±	+	+	

Nr. 66: S., Elisabeth, 82 J.

Abl.	—	—	—	—	—	—	—	±	+	—	—	—	—	(+)	(+)	—	(+)	

Daraus und aus beliebig zu vermehrenden Beispielen ist ersichtlich, daß für verschiedene Lebensalter kein nennenswerter Unterschied besteht, und zwar gilt dies für beide Kampfgifte.

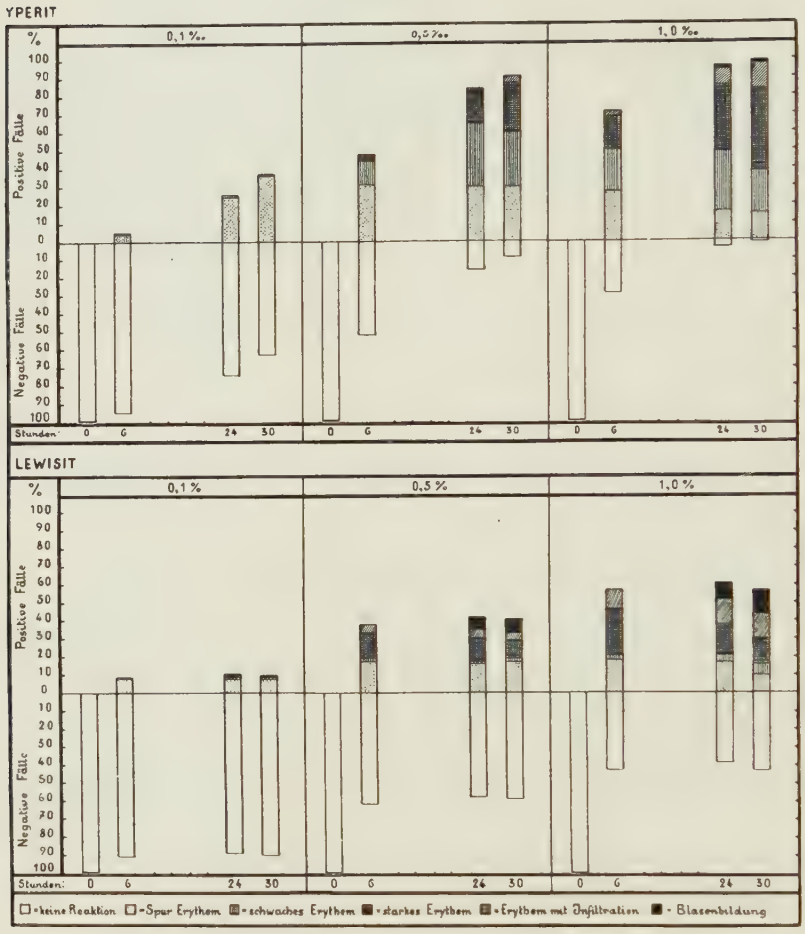
c) Graphische Darstellungen.

Yperit:

Konzentration	0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
Ablesung nach Stunden	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Blasenbildung	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Erythem m. Infiltration	0	0	0	0	1	4	3	9	14

Konzentration	0,1 ‰			0,5 ‰			1,0 ‰		
starkes Erythem	0	0	0	4	18	27	18	36	45
schwaches Erythem	1	2	1	13	35	30	23	33	23
Spur Erythem	4	24	36	31	30	30	27	16	15
keine Reaktion	95	74	63	52	16	9	29	4	1

Figur 1.



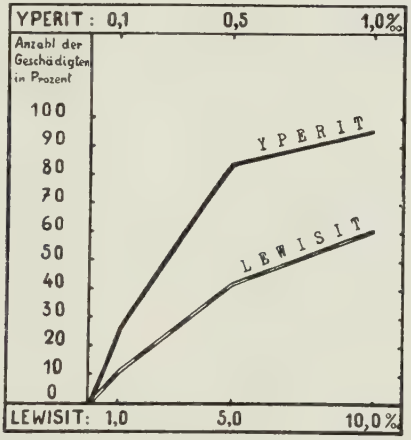
Die Darstellung veranschaulicht die prozentuale Häufigkeit der Schädigungen bei den verwendeten Konzentrationen (0,1, 0,5, 1,0 ‰ Yperit, 0,1, 0,5, 1,0 % Lewisit) 6, 24 und 30 Stunden nach der Einwirkung.

Quantitative und qualitative Unterschiede der Reaktionsintensitäten sind durch die Schraffur der Stäbe hervorgehoben (siehe Legende).

Lewisit

Konzentration	0,1 %			0,5 %			1,0 %		
Ablesung nach Stunden	6	24	30	6	24	30	6	24	30
Blasenbildung	0	1	1	0	7	8	0	9	13
Erythem m. Infiltration	1	0	0	5	5	4	11	14	14
starkes Erythem	6	1	0	14	13	10	25	17	14
schwaches Erythem	0	1	1	2	1	2	3	4	6
Spur Erythem	2	8	8	17	16	17	18	17	10
keine Reaktion	91	89	90	62	58	59	43	39	43

Figur 2.



Die beiden Kurven geben den Anstieg der Schädigungszahlen mit der Konzentrationserhöhung wieder (Ablesung nach 24 Stunden). Dabei ist zu beachten, daß sich die für Yperit und Lewisit verwendeten Konzentrationen um eine Zehnerpotenz unterscheiden, was durch doppelte Einteilung der Abszisse berücksichtigt werden mußte.

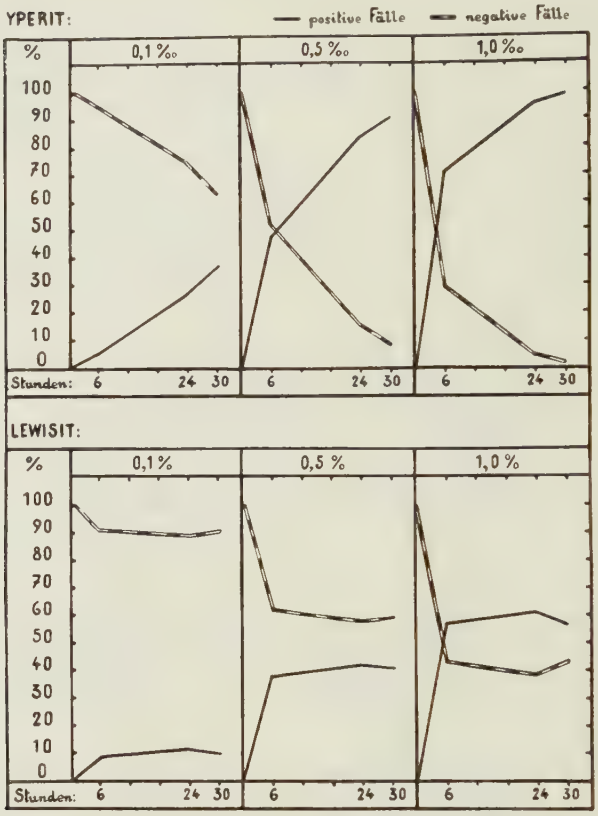
Yperit

Konzentration	0,1 ‰	0,5 ‰	1,0 ‰
Prozent der Geschädigten (nach 24 Std.)	26	84	96

Lewisit

Konzentration	1,0 ‰	5,0 ‰	10,0 ‰
Prozent der Geschädigten (nach 24 Std.)	11	42	61

Figur 3.



Verlauf der Schädigungskurven für verschiedene Kampfgiftkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit: Die Verkürzung der Latenz bei höheren Konzentrationen kommt durch den Schnittpunkt der Kurven (50 % Geschädigte) und dessen Annäherung an die Ordinate zum Ausdruck.

7. *Schlußbetrachtungen.*

An Hand unserer Serienuntersuchungen zur Bestimmung der individuellen Empfindlichkeit für Yperit und Lewisit machten wir eine Reihe von Feststellungen, die nochmals kurz zusammengefaßt werden sollen.

Die Schwellenkonzentrationen wechseln in beträchtlichen Grenzen. Jedoch charakterisiert die Ermittlung der dosis reactionis minima die Empfindlichkeit nur unvollständig. Sie läßt keine Schlüsse über das Verhalten bei höheren Konzentrationen zu, weil verschiedene Gradationskurven vorkommen.

d) Photographische Dokumentation.

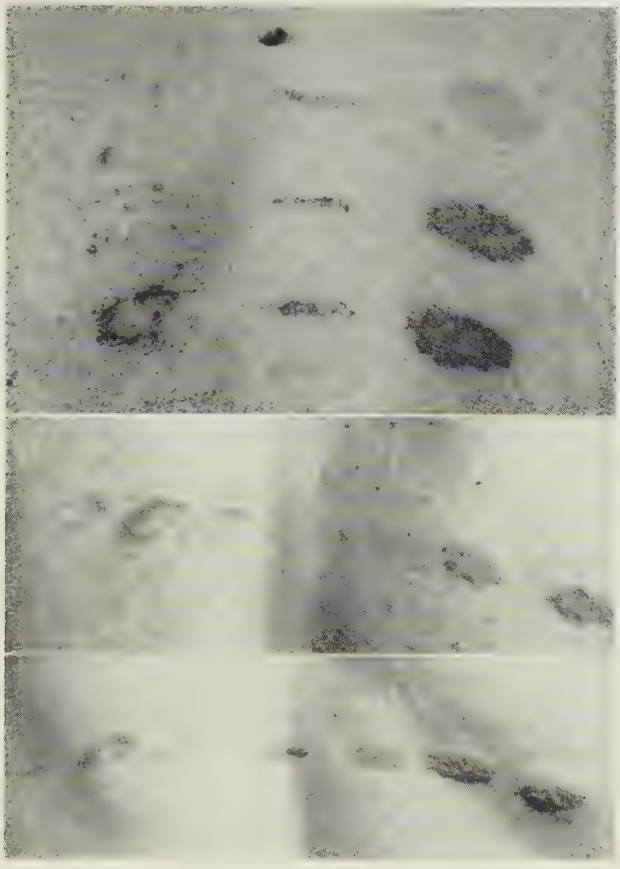


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 3

Abb. 1. Anordnung der Testproben mit Yperit- und Lewisit-Verdünnungen für die Serienuntersuchungen: Auf der Höhe der unteren Brustwirbel wurde auf die linke Rückenseite 0,1, 0,5, 1 % Lewisit, auf die rechte Rückenseite 0,1, 0,5, 1 ‰ Yperit aufgetropft. Reaktionen nach 24 Stunden wurden wie folgt protokolliert:

L: ± ± + Y: (+) + +

Abb. 2 und 3. Die Aufnahmen stammen von Vorversuchen mit querer Anordnung der Reaktionsstellen.
Man beachte die quantitativ und qualitativ übereinstimmende Reaktionsweise bei beiden Individuen. Protokollierung:

L: (+) + ++ Y: + ++ ++

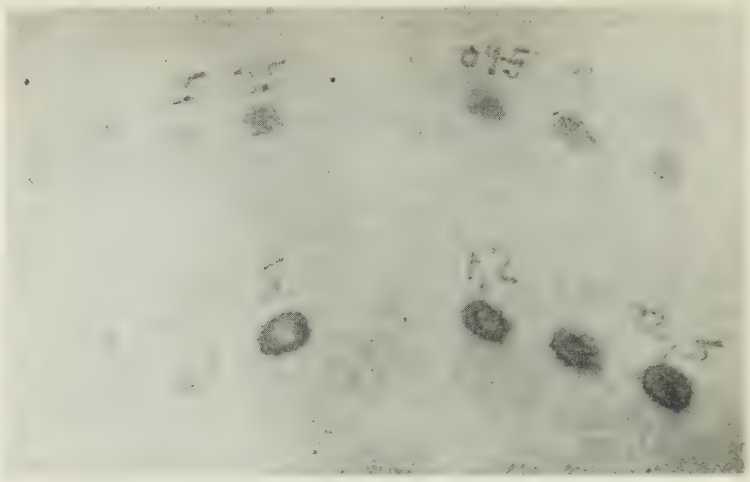


Abb. 4. Yperit- und Lewisitreaktionen mit den Verdünnungsreihen
0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25 ‰ Yperit
1,0, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5 ‰ Lewisit
Flache Gradation bei Yperit, steilverlaufende bei Lewisit. Man beachte die Ringform und den peripheren Blasenkranz bei Lewisitreaktionen. Im vorliegenden Fall liegt die Empfindlichkeit für dieses Kampfgift über dem Durchschnitt.

Konstant fanden wir die umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Konzentration und Latenzzeit. Mit zunehmender Kampfgiftmenge nimmt die Latenzzeit ab.

Schwache Reaktionen sind oft nur während kurzer Zeit festzustellen. Dies gilt besonders für Lewisit. Andererseits beobachtet man auch Spätreaktionen. Man darf sich deshalb bei Serienuntersuchungen nicht mit einer einmaligen Ablesung, z. B. nach 24 Stunden, begnügen, weil sonst noch später auftretende Reaktionen übersehen werden könnten.

Eine Einteilung in Empfindlichkeitsgruppen kann nur willkürlich vorgenommen werden.

Zwischen jüngern und ältern Individuen finden sich keine prinzipiellen Unterschiede in der Reaktionsweise, auch sind uns keine Beziehungen zwischen Pigmentgehalt und Empfindlichkeit aufgefallen.

Dichlordiäthylsulfid wirkt schon bei bedeutend niedrigerer Konzentration als die Chlorvinylarsine.

Dies kann z. B. aus der Schädigungsquote 50 % abgelesen werden, welche für Yperit bei der Konzentration 0,275 ‰, für Lewisit bei 7,25 ‰ liegt.

Lewisit wirkt also erst bei ungefähr 25mal höherer Konzentration.

Die Versuchsmethode mit Kampfstoffverdünnungen in rasch verdunstenden Fettlösungsmitteln gestattet Rückschlüsse auf die Menge des zur Einwirkung gelangenden Giftes.

Wir haben zu diesem Zweck an 15 Personen die mittlere Größe der einzelnen Benzoltropfflächen ausgemessen.

Der jeweils verwendeten Menge von 0,01 ccm Benzol wurde Brillantkresylblau zugefügt.

Die Form der Flecken war stets annähernd eine Ellipse. Mit Hilfe der entsprechenden Flächenformel

$$F = R \cdot r \cdot \pi$$

wurde als durchschnittlicher Flächeninhalt von 150 Ellipsen 124 mm^2 = 1,24 cm^2 gemessen und errechnet.

Das spezifische Gewicht von Dichlordiäthylsulfid beträgt nach *Sartori* bei 20° 1,2741.

Verwendet wurden Lösungen des Kampfgiftes in Benzol

1 cm^3 Dichlordiäthylsulfid
(= 1,2741 g) ad 1000 cm^3 Benzol
= 1 Vol $^0/_{00}$.
0,5 cm^3 Dichlordiäthylsulfid
(= 0,637 g) ad 1000 cm^3 Benzol
= 0,5 Vol $^0/_{00}$.
1000 cm^3 Lösung enthalten 0,637 g
1 cm^3 Lösung enthält 0,000637 g
0,01 cm^3 Lösung enthält 0,00000637 g Kampfgift.
1 γ = 0,000001 g

folglich

6,37 γ auf einer Fläche von 1,24 cm^2
oder 5,137 γ pro 1 cm^2

= rund 5 γ pro 1 cm^2.

Lewisit

Spezifisch am schwersten ist
β Chlorvinyl-arsin-dichlorid
d^{20} = 1,8855
1 Vol % (10,0 cm^3) = 18,855 g „Chl." ad 1000 cm^3
0,5 Vol % (5,0 cm^3) = 9,4275 g ad 1000 cm^3

1 cm^3 Lösung enthält 0,0094275 g
0,01 cm^3 Lösung enthält 0,000094275 g
oder 94,275 γ pro 1,24 cm^2
= 76,029 γ pro 1 cm^2
rund 76 γ Chlorvinylarsin pro 1 cm^2.

Wir erkennen daraus, daß bei Reaktionen von durchschnittlich ähnlicher Intensität die Gewichtsmengen des Lewisits pro Flächeneinheit mindestens 15mal größer waren als die entsprechenden des Yperits.

Hier finden wir ein Verhältnis, das wir mit der Formel

Empfindlichkeit gegenüber Yperit:
Empfindlichkeit gegenüber Lewisit

= 15 : 1

wiedergeben können.

Dazu wäre noch zu bemerken, daß die Empfindlichkeiten für Yperit und Lewisit beim Einzelindividuum oft nicht parallel gehen. Das erwähnte Zahlenverhältnis kann sich in beiden Richtungen verschieben.

Von den morphologischen Unterschieden zwischen Yperit- und Lewisitschädigungen ist die frühzeitige Trübung der Bläschen, ihre pustulöse Umwandlung als Folge einer wohl spezifisch leukotaktischen Wirkung des Lewisits hervorzuheben.

Zum Schluß sollen unsere Resultate noch, in Anlehnung an die Darstellungsweise bei *Marshall,* in Tabellenform gruppiert werden, wobei wir nochmals erwähnen, daß die Einteilung in Empfindlichkeitsgruppen ziemlich willkürlich erfolgt.

Die Anzahl der Reaktionstypen wird durch die Zahl der gewählten Konzentrationen bedingt. Würde man auch mit dazwischen liegenden Kampfgiftverdünnungen testen, so müßte eine andere Gruppierung resultieren. Aus den Protokollen wurden die schwach, eindeutig und stark positiven Reaktionsausfälle bei der Ablesung nach 24 Stunden zusammengestellt.

	Yperit:			
Konzentration	0,1 ‰	0,5 ‰	1,0 ‰	
Überempfindliche	+	+	+	= 2 %
Normalempfindliche	—	+	+	= 52 %
Widerstandsfähige	—	—	+	= 25 %
Sehr Widerstandsfähige	—	—	—	= 21 %

Lewisit

Konzentration	0,1 %	0,5 %	1,0 %	
Überempfindliche	+	+	+	= 3 %
Normalempfindliche	—	+	+	= 23 %
Widerstandsfähige	—	—	±	= 18 %
Sehr Widerstandsfähige	—	—	—	= 56 %

— keine Reaktion; + deutliche Schädigung.

Die beiden Tabellen bringen die beobachteten Empfindlichkeitsvariationen gut zum Ausdruck. Die Resultate decken sich wohl mit den in der Literatur mitgeteilten, wobei die Tatsache ins Gewicht fällt, daß nicht Verdünnungen in Paraffinöl, sondern in einem *Fettlösungsmittel* verwendet wurden.

Die hier gewählte Bezeichnung der Gruppen als Überempfindliche, Normalempfindliche, Widerstandsfähige und sehr Widerstandsfähige wurde aus der Literatur übernommen. Es ist nochmals darauf hinzuweisen, daß sie irreführen können. Eigentlich überempfindliche, d. h. sensibilisierte Individuen, befanden sich nicht unter den Prüflingen. Auf der andern Seite gibt es auch keine Widerstandsfähigen, da bei höheren Konzentrationen sämtliche Individuen von diesen Kampfgiften geschädigt würden.

Zusammenfassung.

Es werden Serienuntersuchungen mitgeteilt über die Empfindlichkeit der Haut gegenüber Dichlordiäthylsulfid (Yperit) und Chlorvinylarsin (Lewisit). Kampfstoffverdünnungen in flüchtigen Lösungsmitteln sind in abgemessenen Mengen auf die Rückenhaut von 100 Versuchspersonen (alles Angehörige der weißen Rasse) aufgetropft worden.

Die resultierenden Hautveränderungen wurden nach 6, 24 und 30 Stunden protokolliert, außerdem erfolgte eine Nachuntersuchung am dritten oder vierten Tag. Die Ergebnisse werden in Tabellenform wiedergegeben und sind außerdem zu graphischen Darstellungen verarbeitet worden. Sie erlauben Rückschlüsse auf die Toxizität der beiden Kampfstoffe und auf die Abhängigkeit der Latenzzeit von der Reizstärke.

Summary.

A series of experiments on the sensitivity of the skin to dichlor-diethyl-sulphide (Yperite) and chlorvinyline (Lewisite) is reported. Measured amounts of these war gases in evaporating solvents were dropped on the backs of 100 persons (all of white race).

The resulting skin changes were recorded after 6, 24 and 30 hours and a later examination was made on the third or fourth day. The results are given in table form and also graphically. They permit certain conclusions to be drawn on the toxicity of the two war gases and on the dependance of the latent period on the strength of the stimulus.

Résumé.

Recherches en séries sur la sensibilité de la peau à l'ypérite et à la lewisite. Des solutions de ces gaz de combat dans des dissolvants volatils ont été appliquées en quantité définie sur la peau du dos de 100 personnes de race blanche.

Les lésions cutanées provoquées ont été contrôlées après 6, 24 et 30 heures et encore après 3 ou 4 jours. Les résultats présentés sous la forme de tableaux et de graphiques permettent de tirer des conclusions sur la toxicité de ces deux gaz de combat et sur la dépendance du temps de latence en fonction du degré de l'irritation.

Literaturverzeichnis.

Andreoni, R., Profilassi 1937, H. 6, S. 205. — *Barre, C.*, Tidskrift i militär Hälsovärd 1936, 61. — *Ferri, G.*, Giorn. di med. milit. sett. 1937, XV, Fasc. IX, S. 919. — *Flury, F.* und *Wieland, H.*, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 13, S. 367. — *Groer, v. F.*, Die Dermoreaktionen. Abderhalden, Hdb. d. biol. Arbeitsmethoden, 1933, I. Hälfte, S. 338. — *Hederer, Ch.* und *Istin, M.*, L'arme chimique et ses blessures. Etude générale sur les gaz de guerre. Paris 1935, vol. 1. — *Marshall, E. K. jun.*, Physiological action of dichlorethyl sulphide (mustard gas). In the medical Department of the United States Army in the world war. Vol. XIV. medical aspects of gas warfare. Section 3, Experimental Researches. Washington 1926. — *Muntsch, O.*, Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstofferkrankungen, 1939, 5. Aufl., Leipzig. — *Sartori, M.*, Die Chemie der Kampfstoffe. Braunschweig 1935. — *Schrafl, A.*, S. med. Wschr. 1936, Nr. 25, S. 591. — *Schwarz, F.*, „Protar", Schw. Monatsschr. f. d. Luftschutz, 1937, Nr. 3, 4 und 12. — *Warthin, A. S.* und *Weller, C. V.*, The medical aspects of mustard gas poisoning. London, 1919.